

534,885

Rec'd PCT/PTO 12 MAY 2005

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
3. Juni 2004 (03.06.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/046202 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C08F

Matthias [DE/DE]; Wehrdaer Weg 3, 35037 Marburg (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE2003/003787

(22) Internationales Anmeldedatum:
14. November 2003 (14.11.2003)

(74) Gemeinsamer Vertreter: TRANSMIT
GESELLSCHAFT FÜR TECHNOLOGIETRANS-
FER MBH; Lischka, Kerstin, Kerkrader Str. 3, 35394
Gießen (DE).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 53 623.6 15. November 2002 (15.11.2002) DE

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AU, BA, BB, BR, BZ, CA, CN, CO, CR, CU, DM, DZ, EC, GD, GE, HR, ID, IL, IN, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MA, MG, MK, MN, MX, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, SC, SG, SY, TN, TT, UA, US, UZ, VC, VN, YU, ZA.

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): TRANSMIT GESELLSCHAFT FÜR TECHNOLOGIETRANSFER MBH [DE/DE]; Lischka, Kerstin, Kerkrader Str. 3, 35394 Gießen (DE). JUSTUS-LIEBIG-UNIVERSITÄT GIESSEN [DE/DE]; Ludwigstr. 23, 35390 Giessen (DE). PHILIPPS-UNIVERSITÄT MARBURG [DE/DE]; Biegenstrasse 10, 35032 Marburg (DE).

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SEEGER, Werner [DE/DE]; Schafsweg 19, 35444 Biebertal (DE). SCHMEHL, Thomas [DE/DE]; Liebigstrasse 23, 35390 Giessen (DE). GESSLER, Tobias [DE/DE]; Kirchstr. 15, 35435 Wettenberg (DE). DAILEY, Lea, Ann [US/DE]; Stresemannstr. 18, 35037 Marburg (DE). WITTMAR,

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: BIO-DEGRADABLE COLLOID PARTICLES, IN PARTICULAR FOR PULMONARY APPLICATIONS

(54) Bezeichnung: BIOABBAUBARE KOLLOIDALE PARTIKEL, INSBESONDERE FÜR PULMONALE APPLIKATIONEN

(57) Abstract: The invention relates to a composition consisting of a bio-degradable, water-soluble comb polymer, based on a polyol backbone with side chains that carry amino groups and a stabiliser in the form of at least one negatively charged organic base, which can be a Lewis or Brönsted base, or a corresponding acid of said base, which can be a Lewis or Brönsted acid. There can be an excess or deficiency of the acidic groups of the stabilisers in relation to the primary, secondary or tertiary amino groups of the comb polymers or an excess or deficiency of the basic groups in relation to the quaternary amino groups of the comb polymers, in such a way that the colloid particles have a positive or negative zeta potential. Colloid particles of this type are particularly suitable for the pulmonary application of acidic or negatively charged pharmaceutical active agents.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine Zusammensetzung aus einem biologisch abbaubaren wasserlöslichen Kamm-polymer basierend auf einem Polyol-Rückgrat mit Aminogruppen tragenden Seitenketten und als Stabilisator mindestens einer negativ geladenen organischen Base, die eine Lewis- oder Brönsted-Base sein kann, oder deren korrespondierender Säure, die eine Lewis- oder Brönsted-Säure sein kann, wobei die sauren Gruppen der Stabilisatoren im Über- oder Unterschuss gegenüber den primären, sekundären oder tertiären Aminogruppen der Kammpolymere vorliegen, oder die basischen Gruppen im Unter- oder Überschuss gegenüber den quartären Aminogruppen der Kammpolymeren vorliegen, so dass die kolloidalen Partikel ein positives oder negatives ZetaPotential aufweisen. Solche kolloidalen Partikel eignen sich insbesondere zur pulmonalen Applikation von sauren oder negativ geladenen Arzneimittelwirkstoffen.

BEST AVAILABLE COPY

WO 2004/046202 A2

Bioabbaubare kolloidale Partikel, insbesondere für pulmonale Applikationen

5 Beschreibung

Die Erfindung betrifft eine Zusammensetzung aus einem biologisch abbaubaren amphiphilen Kammpolymer basierend auf einem Polyol-Rückgrat mit positiv geladenen Seitenketten und einem Zusatzstoff, insbesondere einem sauren
10 Arzneimittelwirkstoff, zur Behandlung von Erkrankungen beim Menschen und höheren Säugetieren.

Der Erfolg von Behandlungen mit pharmazeutischen Wirkstoffen hängt in starkem Maße von deren Bioverfügbarkeit im Organismus ab. Die Bioverfügbarkeit hängt
15 wiederum stark mit der jeweiligen Applikationsform des Wirkstoffs zusammen. In den letzten Jahren wurden deshalb neue Verabreichungstechniken mit dem Ziel entwickelt, die Anwendung möglichst einfach und patientenschonend zu gestalten. In einer Vielzahl von Fällen wird dabei auf nanopartikuläre Transportvehikel vertraut, die die Wirkstoffe aufnehmen und am gewünschten Ort freisetzen
20 können. Als allgemein vorteilhaft gelten dabei solche partikularen Systeme deren Träger bioabbaubar sind.

Ein wichtiger Applikationsweg für Medikamente und Wirkstoffe zur Behandlung von Erkrankungen der Lunge ist die inhalative Verabreichung. Die inhalative
25 Applikation von Medikamenten wird darüber hinaus zunehmend zur Behandlung von systemische Erkrankungen eingesetzt, da eine Vielzahl von Wirkstoffen, die alveolär deponiert werden, schnell in das Blut übertreten. Für beide Anwendungen ist ein nanopartikuläres Transportvehikel vorteilhaft, weil die Wirkstoffe nach Deposition der Nanopartikel in der Lunge kontinuierlich freigesetzt werden, so
30 dass konstante Wirkstoffspiegel erzielt werden und sich die Anzahl der erforderlichen Inhalationen reduzieren lässt. Eine wichtige Voraussetzung für die inhalative Anwendung eines nanopartikulären Transportvehikels ist jedoch die

Zerstäubungsstabilität, d.h. die Stabilität der Vehikel gegenüber dem Prozess der Aerosolerzeugung.

5 In Breitenbach, Kiesel Polymer 39, Seite 3261, (1998) wird z.B. ein Verfahren zur Herstellung von bioabbaubaren Kammpolymeren, die als Trägerkomponenten für solche Partikel dienen können, beschrieben. Die Synthese der Polymere erfolgt ausgehend von einem Polyvinylalkohol-Rückgrat an das hydrophobe Poly(milch-co-glycolsäure) Seitenketten (PVA-g-PLG) gepfropft werden.

10 In Weiterführung der Arbeiten mit diesen Kammpolymeren wird die Einführung von Sulfobutyl-Seitengruppen in das PVA-g-PLG-Kammpolymer in DE19839515 und EP1132416 beschrieben, wobei die erhaltenen Polymere als Träger für peptidische Wirkstoffe, insbesondere für Impfstoffe genutzt werden. Demgegenüber gelang es bisher nicht geeignete Polymere auf Basis solcher
15 Polyol-Kammpolymere zur Verfügung zustellen, die für den Transport negativ geladener Wirkstoffe geeignet sind.

Somit ist die Bereitstellung eines partikularen Transportsystem insbesondere für negativ geladene Arzneimittelwirkstoffe, bevorzugt zur inhalativen Applikation,
20 wünschenswert. Dabei ist es vorteilhaft, wenn das partikuläre Transportsystem zerstäubungsstabil ist.

Die Aufgabe wird durch bioabbaubare kolloidale Partikel gelöst, die

- 25 a) amphiphile Kammpolymere, enthaltend ein wasserlösliches Polyol-Rückgrat, hydrophobe Seitenketten und primäre, sekundäre, tertiäre oder quartäre Aminogruppen tragende Seitenketten und
- b) als Stabilisator mindestens eine negativ geladene organische Base, die eine
30 Lewis- oder Brönsted-Base sein kann, oder deren korrespondierende Säure, die eine Lewis- oder Brönsted-Säure sein kann,

enthalten, wobei

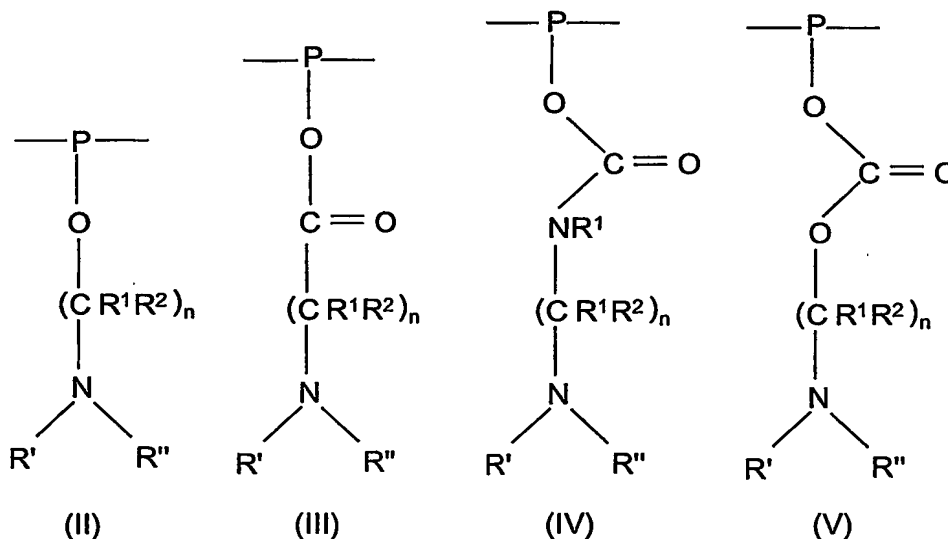
die sauren Gruppen der Stabilisatoren im Über- oder Unterschuss gegenüber den primären, sekundären oder tertiären Aminogruppen der Kammpolymeren vorliegen oder

- 5 die basischen Gruppen im Unter- oder Überschuss gegenüber den quartären Aminogruppen der Kammpolymeren vorliegen,

so dass die kolloidalen Partikel ein positives oder negatives Zeta-Potential aufweisen.

10

Bevorzugte Kammpolymere besitzen als Seitenketten die Aminogruppen tragenden Reste der Formel (II), (III), (IV) und/oder (V), wobei die Reste der Formel (IV) besonders bevorzugt sind.



15

wobei n eine ganze Zahl zwischen 1 und 24 darstellt und

- 20 P für das Polyol-Rückgrat steht und
 R', R'' unabhängig voneinander für H, (C_1-C_{20}) -Alkyl, (C_2-C_{10}) -Alkenyl, (C_2-C_{10}) -Alkynyl, (C_6-C_{22}) -Arylalkyl steht, wobei die Reste R' und R'' auch miteinander verknüpft sein können und

R^1, R^2

unabhängig voneinander für H, (C_1-C_{10}) -Alkyl, (C_2-C_{10}) -Alkenyl, (C_2-C_{10}) -Alkynyl, (C_5-C_{12}) -Aryl, (C_6-C_{22}) -Alkylaryl, (C_6-C_{22}) -Arylalkyl, (C_1-C_{10}) -Alkoxy, $-O(CO)Alkyl-(C_1-C_{10})$, $-(CO)O-Alkyl-(C_1-C_{10})$, $R'R''N-Alkyl-(C_1-C_{10})$ oder $-NR'R''$ steht,

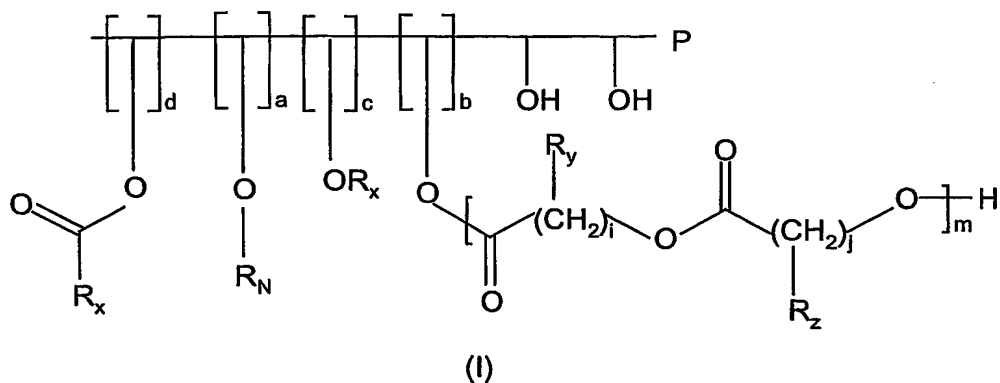
worin auch benachbarte Reste R^1 oder R^2 durch Doppel- oder Dreifachbindungen ersetzt sein können, so dass eine ein oder mehrfach ungesättigte Kohlenstoffkette vorliegt und

worin bis zu drei (CR^1R^2) -Gruppen durch eine Gruppe $-NR^1-$, $=N-$, $-O-$ oder $-(CO)O-$ ersetzt sein können, wobei zwei Ether- oder Ester-Gruppe nicht benachbart vorliegen und

worin auch mindestens zwei der Reste R^1, R^2 so miteinander verknüpft sein können, dass eine gesättigte oder ungesättigte alicyclische, heterocyclische, aromatische oder heteroaromatische Seitengruppe vorliegt und

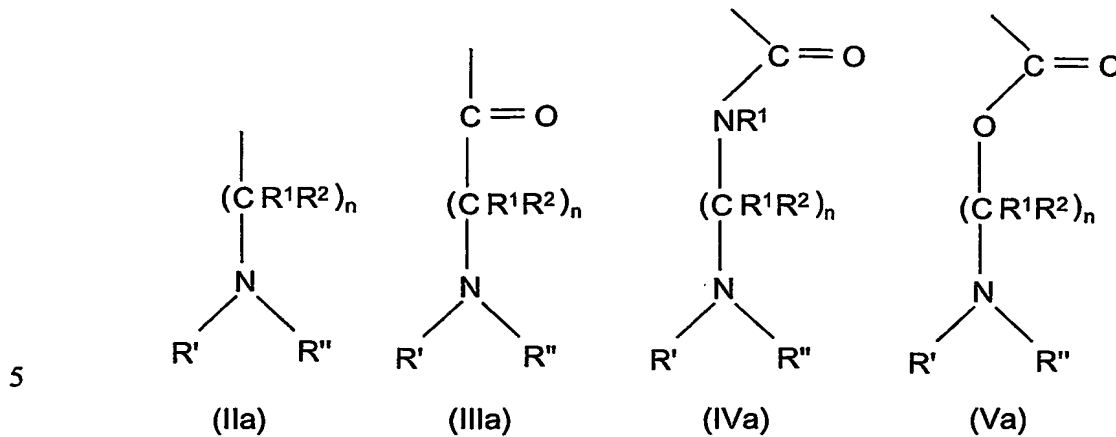
worin die Aminogruppen ganz oder teilweise als quartäre Amine der Form $-(NRR'R'')^+$ vorliegen können, wobei R für einen H, (C_1-C_{20}) -Alkyl, (C_2-C_{10}) -Alkenyl, (C_2-C_{10}) -Alkynyl oder einen (C_6-C_{22}) -Arylalkyl -Rest steht.

Besonders bevorzugte Kammpolymere zur Herstellung von kolloidalen Partikeln sind z. B. Polymere der Formel (I)



wobei

P ein Polyol-Rückgrat darstellt,
 R_N für eine Aminogruppen tragende Seitenketten gemäß den Formeln
 (IIa), (IIIa), (IVa) und/oder (Va) steht,



und

R_x, R_y und R_z für jeden einzelnen dieser Reste und für jedes Monomer
 unabhängig voneinander für eine Gruppe ausgewählt aus H, (C₁-
 C₁₀)-Alkyl, (C₅-C₁₂)-Aryl, (C₆-C₂₂)-Alkylaryl und (C₆-C₂₂)-Arylalkyl
 steht und worin R_x auch eine -(CO)NR'R'' Gruppe darstellen kann
 und worin R_y und R_z auch eine Hydroxyl-, (C₁-C₁₀)-Alkoxy, Carboxy-,
 eine OCOAlkyl-(C₁-C₁₀) oder eine O(CO)OAlkyl-(C₁-C₁₀) -Gruppe
 darstellen können und worin

i und j unabhängig voneinander für eine ganze Zahl zwischen 1 und 10
 steht und worin

m eine ganze Zahl zwischen 1 und 100 sein kann und

n eine ganze Zahl zwischen 1 und 24 darstellt

und worin die Reste

R', R'', R¹, R² die oben genannte Bedeutung besitzen,

und wobei

die Aminogruppen ganz oder teilweise als quartäre Amine der Form

$-(NRR'R'')^+$ vorliegen können, wobei R für einen H, (C_1-C_{20}) -Alkyl, (C_2-C_{10}) -Alkenyl, (C_2-C_{10}) -Alkinyl oder einen (C_6-C_{22}) -Arylalkyl -Rest steht,

und wobei bezogen auf die Anzahl der Hydroxyfunktionen n_{OH} des freien Polyol-Rückgrates

- a so gewählt ist, dass die Aminogruppen tragenden Seitenketten einen Anteil von 0,5 % bis 50 % besitzen
- b so gewählt ist, dass die hydrophoben Seitenketten einen Anteil von 1 % bis 90 % besitzen und
- c, d unabhängig voneinander so gewählt werden können, dass die Ether- und Ester-Seitenketten einen Anteil zwischen 0 % und 98,5 % besitzen, wobei der Anteil dieser Seitengruppen zusammen unter $n_{OH} - (a+b) \%$ liegt.

Für R, R', R'', R¹ und R² sind Reste ausgewählt aus der Gruppe H, (C_1-C_{10}) -Alkyl besonders bevorzugt. Bevorzugt können die Reste R¹ und R² auch so gewählt werden, dass ein 5 bis 7 gliedriges aromatisches oder heteroaromatisches System, wie z. B. eine Phenyl, Naphthyl-, Pyrimidyl-, Pyrolyl-, Imidazolyl- haltige Seitenkette, vorliegt.

In besonders bevorzugten Kammpolymeren ist das wasserlösliche Polyol-Rückgrat P ausgewählt aus der Gruppe der Polyalkohole, der Polyvinylalkohole, der Polyvinylacetate, der Polysaccharide und der Dextrane.

Besonders bevorzugte Kammpolymere besitzen hydrophobe Seitenketten ausgewählt aus der Gruppe der Polylaktide, der Polyglykolide, der Poly(laktid-co-glykolide), der Polytartrate, der Polycaprolactone, der Poly(laktid-co-ε-caprolactone), der Poly(glykolid-co-ε-caprolactone) oder der Poly(laktid-co-glykolid-co-ε-caprolactone).

Der Anteil hydrophober Seitenketten bezogen auf die Hydroxyfunktionen des Rückgrats liegt bevorzugt zwischen 20% und 80%, besonders bevorzugt zwischen

40% und 70%. Der Anteil an Aminogruppen tragenden Seitenketten liegt bevorzugt zwischen 2 % und 35 % und besonders bevorzugt zwischen 10 % und 25 %.

- 5 Solche Kammpolymere, ob sie nun mit positiv geladenen Seitenketten (quartäre Aminogruppen) oder in ungeladener Form vorliegen bilden alleine keine stabilen kolloidalen Partikel, insbesondere nicht in wässrigen Lösungen. In Gegenwart organischer Lösemittel die mit Wasser mischbar sind, wie sie bei der Herstellung kolloidaler Partikel verwendet werden, sowie nach der Entfernung des
- 10 organischen Lösemittels, bleiben die Polymere häufig in gelöster Form erhalten und zeigen die gewünschte Partikelbildung nicht. Somit können mit den beschriebenen aminogruppenhaltigen Kammpolymeren alleine keine definierbaren, stabilen kolloidalen Partikel erzeugt werden.
- 15 Es konnte allerdings beobachtet werden, dass unter Verwendung der oben beschriebenen Kammpolymere sehr stabile kolloidale Partikel hergestellt werden können, wenn negativ geladene Verbindungen, insbesondere Polyanionen, wie z.B. Dextran-Sulfat, Carboxymethylcellulose oder Nukleinsäuren bei der Herstellung der Partikel zugesetzt werden. Aber auch die Stabilisierung der
- 20 Partikel mit kleineren negativ geladenen Molekülen ist möglich. Dabei werden insbesondere durch einen Überschuss von negativ geladenen Stabilisatoren sehr stabile Partikel in einem Größenbereich von 50 nm bis 1 µm erhalten, wobei die Partikelgröße von dem Stabilisator, aber auch von dem Überschuss an negativen Ladungen im Partikel abhängt, wodurch auch leicht Partikel mit einem
- 25 Durchmesser von deutlich unter 1 µm erhalten werden können. Damit eröffnet sich der Weg die Größe der Partikel auf ein gewünschtes Maß einzustellen. Dabei sind für pharmazeutische Applikationen in der Regel kleinere Partikel von 50 nm bis 500 nm, insbesondere von 100 bis 250 nm, bevorzugt, die genügend Wirkstoff aufnehmen können und gleichzeitig, besonders im Hinblick einer inhalativen
- 30 Aufnahme des Wirkstoffes, eine feine Verteilung zulassen. Dabei sind die erhaltenen kolloidalen Partikel sehr stabil, was insbesondere im Hinblick auf die geringe Neigung der reinen Kammpolymere Kolloide zu bilden überrascht.

Der Über- oder Überschuss an negativen Ladungen der nötig ist, um stabile kolloidale Partikel zu generieren, kann durch die Bestimmung des Zeta-Potentials der Partikel bestimmt werden. Dabei sind in Abhängigkeit des verwendeten

5 Stabilisators, Zeta-Potentiale zwischen -5 und -80 mV oder zwischen +5 und +80 mV geeignet. Bevorzugt sind Zeta-Potentiale zwischen -10 und -50 mV oder zwischen +10 und +50 mV. Dabei liegt das Zeta-Potential insbesondere für Polyanionen, niedermolekulare negativ geladenen Ionen und Mischungen aus Polyanionen und niedermolekularen Wirkstoffen besonders bevorzugt zwischen -

10 20 und -40 mV und zwischen +20 und +40 mV.

Bevorzugt wird als Stabilisator direkt ein pharmazeutischer Wirkstoff oder eine Kombination enthaltend mehrere pharmazeutische Wirkstoffe oder eine Kombination aus einem oder mehreren pharmazeutischen Wirkstoffen und einem

15 Hilfsstoff eingesetzt, wobei zumindest ein verwendeter pharmazeutischer Wirkstoff eine negativ geladene organische Base oder deren korrespondierende Säure ist. Durch die direkte Verwendung des Wirkstoffes als Stabilisator kann auf den Zusatz weiterer Hilfsstoffe verzichtet werden. Gleichzeitig wird dadurch die Aufnahmekapazität in Bezug auf den Wirkstoff erhöht.

20 Insbesondere geeignete Wirkstoffe sind saure pharmazeutische Wirkstoffe. Besonders bevorzugt lassen sich pharmazeutische Wirkstoffe ausgewählt aus der Gruppe der Carbonsäuren, Sulfonsäuren oder Phosphorsäuren zu kolloidalen Partikeln verarbeiten, wobei über eine Säure-Base Reaktion die Aminogruppen

25 des Polymers quartärnisiert und der Wirkstoff in ein negativ geladenes Molekül umgewandelt wird.

Ein Beispiel für einen solche Wirkstoffgruppe stellen die Prostanoiden dar, worunter z. B. Iloprost®, ein Wirkstoff zur Behandlung von pulmonaler Hypertonie fällt.

30 Wirkstoffe deren Azidität nicht ausreichend ist oder die direkt als negativ geladenes Molekül bei der Herstellung der kolloidalen Partikel verwendet werden,

können z. B. in Begleitung einer Säure verarbeitet werden. Auch der Zusatz weiterer Hilfsstoffe, wie z.B. von Tensiden, bei der Herstellung von kolloidalen Partikeln ist möglich, wenn auch nicht nötig.

- 5 Insbesondere eignen sich die beanspruchten kolloidalen Partikel zur inhalativen Applikation von pharmazeutischen Wirkstoffen, da sie sich aus der wässrigen Phase unverändert zerstäuben lassen, wie dies z. B. Fig. 1 zeigt. Dazu können handelsübliche Zerstäuber wie z. B. Ultraschall-Vernebler, piezoelektrische Vernebler oder Jet-Vernebler verwendet werden. Als geeignete Vernebler
- 10 lassen sich z. B. der Pari LC Star (Jet-Vernebler; Pari Werk GmbH, Starnberg, Deutschland), der Pulmosonic (Ultraschall-Vernebler; DeVilbiss, Langen, Deutschland) oder der Omron U1 (piezo-elektrischer Vernebler; Omron Healthcare GmbH, Hamburg, Deutschland) einsetzen.
- 15 Um eine Aggregation der kolloidalen Partikel in solchen Verneblern zu verhindern müssen die Transportpartikel in besonderem Maße stabil gegenüber Scherkräften, Ultraschall oder mechanischen Schwingungen sein, da sonst die praktische Anwendbarkeit von kolloidalen Suspensionen für inhalative Applikationen stark beeinträchtigt wird.
- 20 Weiterhin kann gezeigt werden, dass der Partikeldurchmesser problemlos in einem Bereich von unter 1 μm nach der Zerstäubung gehalten werden kann, also in einem Durchmesserbereich der für eine Deposition in der Lunge vorteilhaft ist. Dabei scheint überraschend die Zerstäubungsstabilität der kolloidalen Partikel mit
- 25 abnehmender Hydrophobizität des Kammpolymers zuzunehmen. Im Gegensatz dazu bilden viele herkömmlichen Kolloide bei der Zerstäubung einen hohen Anteil an Partikelaggregaten mit einem Durchmesser von über 5 μm , wodurch eine effiziente Verteilung des Aerosols in der Lunge nicht mehr möglich ist.
- 30 Durch die Zerstäubungsstabilität von kolloidalen Partikeln mit einem Durchmesser von kleiner 1 μm wird darüber hinaus die Aufnahme einer hohen Wirkstoffmenge

durch Einatmen und die feine Wirkstoffverteilung der eingeatmeten Partikel in der Lunge gewährleistet. Somit kann die Bioverfügbarkeit eines inhalierten Wirkstoffes durch die Verwendung der erfindungsgemäßen Partikeln stark erhöht werden.

- 5 Aus den genannten Gründen erschließt sich die einfache und patientenschonende inhalative Wirkstoffapplikation über die alveolare Region der Lunge durch die Verwendung der beanspruchten kolloidalen Partikel.

10 Darüber hinaus werden die Partikel biologisch langsam abgebaut, so dass eine kontinuierliche Wirkstofffreisetzung über längere Zeiträume gewährleistet ist. Somit eignen sich die beanspruchten Partikel in besonderem Maße als Transportvehikel zur Behandlung von pulmonalen und systemischen Erkrankungen sowohl beim Menschen als auch bei höheren Tieren.

- 15 Insbesondere die positiv geladenen kolloidalen Partikel eignen sich zur mucosalen Applikation von pharmazeutischen Wirkstoffen, da sie besonders gut an Schleimhäuten haften bleiben und durch adsorptive Endocytose aufgenommen werden können. Die Verwendbarkeit der Partikel ist bleibt aber nicht auf die genannten Applikationen beschränkt, sondern es können auch andere
20 Verabreichungsformen, wie z.B. die sublinguale, buccale, orale, nasale, vaginale, okulare oder gastrointestinale Applikation, gewählt werden.

Die erfindungsgemäßen kolloidalen Partikel können z.B. nach folgendem Verfahren gewonnen werden:

- 25 a) lösen eines Kammpolymers, enthaltend ein wasserlösliches Polyol-Rückgrat, hydrophobe Seitenketten und primäre, sekundäre, tertiäre oder quartäre Aminogruppen tragende Seitenketten in einem mit wasser mischbaren, flüchtigen organischen Lösemittel und
b) versetzen einer isotonischen wässrigen Lösung mit einem pH-Wert
30 zwischen 6,0 und 8,0 enthaltend neben einem Zucker und einem Puffer, eine organische Säure, die eine Lewis- oder Brönsted-Säure sein kann,

oder deren korrespondierende Base, die eine Lewis- oder Brönsted-Base sein kann, mit der aus a) erhaltenen Lösung,

c) rühren der aus (b) erhaltenen Lösung zur Herstellung kolloidaler Partikel und

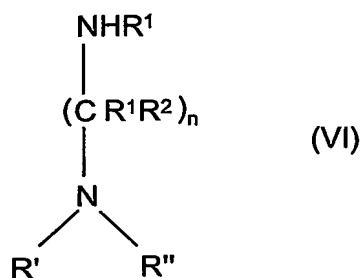
5 d) entfernen des organischen Lösemittels.

Bei der Herstellung der isotonischen Lösung kann auf bioverträgliche Zucker und Puffer, wie z. B. Glucose und Tris-EDTA-Puffer, zurückgegriffen werden.

10 Zur Herstellung der Kammpolymere kann ein Polyolrückgrat, wie in Breitenbach, Kissel Polymer 39, Seite 3261, (1998) oder in EP1132416 beschrieben, mit hydrophoben Seitenketten gepropft werden. Die Hydrophobizität der resultierenden Kammpolymere kann schon beim Propfen (z. B. mittels Melt-Grafting-Verfahren) durch die Menge an zugesetzten Seitenkettenmonomeren
15 eingestellt werden. Für Polyvinylalkohole mit ca. 300 Hydroxygruppen hat sich der Zusatz von Lactiden/Glycoliden in einem Gewichtsverhältnis von 1:1 bis 1:50, bevorzugt von 1:5 bis 1:30 bewährt.

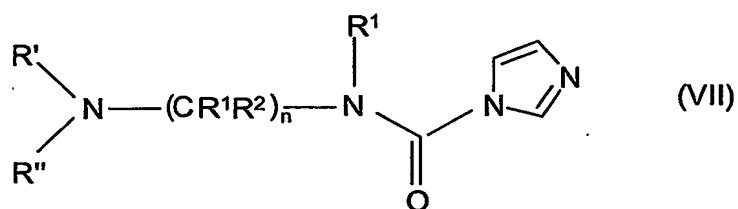
Die Anbindung der Aminogruppen tragenden Seitenketten erfolgt in der Regel vor
20 der Pfropfung mit den hydrophoben Seitenketten. Zur Anbindung von Seitenketten der Formel (IIa) kann z.B. ein Chloralkylammoniumchlorid mit einer freien Hydroxygruppe des Polyolrückgrats umgesetzt werden. Seitenketten der Formel (IIIa) können z.B. durch eine Veresterung der entsprechenden Aminosäure erhalten werden. Die Herstellung von Polymeren mit Seitenketten der Formel (Va)
25 kann durch Umsetzung des Alkohols mit Phosgen und anschließender Zugabe des Polyols erfolgen.

Zur Herstellung von Kammpolymeren mit einem Polyol-Rückgrat, die Seitenketten der Formel (IVa) tragen musste eine eigene Synthese entwickelt werden, wobei
30 ausgehend von einem Diamin der Formel (VI)



wobei die Reste R', R'', R¹, R² die oben genannte Bedeutung haben,

- 5 das mit Carbonyldiimidazol umgesetzt wird, ein Carbonylimidazol-Amin (Formel (VII))



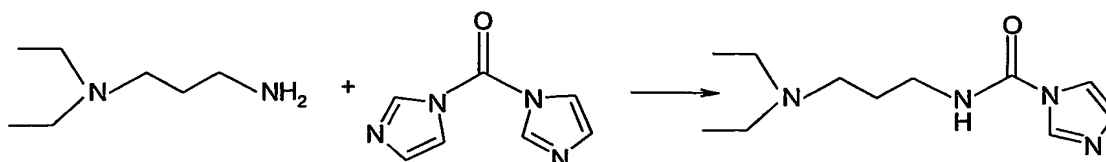
- 10 erhalten wird, das in Gegenwart eines Aminopyridins unter Bildung einer Urethanverknüpfung an eine freie Hydroxygruppe des Polyolrückgrats gebunden werden kann.

- 15 Im folgenden werden die Erfindung an einigen Ausführungsbeispielen verdeutlicht, die nicht als einschränkend anzusehen sind.

Beispiel 1: Herstellung von Polyvinylalkohol-Kammpolymeren mit Aminogruppen tragenden Seitenketten

1.1. Herstellung von tertiären Carbonylimidazolalkylaminen

5



10

1,62 g (10 mmol) Carbonyldiimidazol (CDI) werden in 20 ml wasserfreiem THF gelöst, anschließend werden 10 mmol eines Amins (3-Dimethylaminopropylamin, 3-Diethylaminopropylamin oder 2-Diethylaminoethylamin) zugetropft. Die Reaktionslösung wird 17 h bei Umgebungstemperatur gerührt, danach wird das Lösemittel abgezogen.

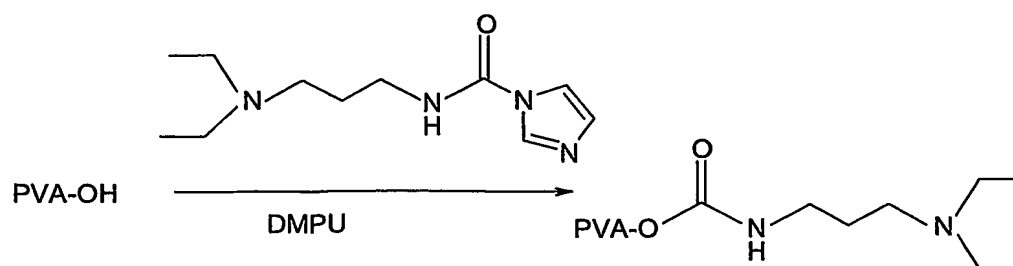
15

Die Überprüfung des Reaktionsansatzes mittels NMR ergab eine nahezu 100%ige Umsetzung.

20

In einem weiteren Ansatz wird ein Diamin (3-Dimethylaminopropylamin (DMAPA), 3-Diethylaminopropylamin (DEAPA) oder 2-Diethylaminoethylamin (DEAEA)) zusammen mit CDI in wasserfreiem THF gelöst. Das Reaktionsprodukt wird analog zu 1.1. aufgearbeitet.

1.2. Synthese von modifizierten Polyvinylalkoholen (PVA)



25

Eine gemäß Tabelle 1 angegebene Menge an PVA (Polymerisationsgrad (PG) 300) wird in 170 ml wasserfreiem NMP (N-Methylenpyrrolidon) unter Stickstoffatmosphäre gelöst. Anschließend wird 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(H1)-pyrimidinon (DMPU) zugesetzt. Danach erfolgt die Zugabe des unter 1.1. hergestellten und in wasserfreiem NMP aufgenommenen Amin-Carbonylimidazols (Amin-Cl). Die Reaktionslösung wird bei 80 °C 4 bis 6 Tage gerührt. Anschließend wird der Ansatz ultrafiltriert und das erhaltene Polymer lyophilisiert und im Vakuum bei 43 °C zur Weiterverarbeitung gelagert

Eine qualitative Überprüfung des Reaktionserfolges wird mittels FT-IR (Nicolet FT-IR 510P) durchgeführt. Dazu wird das Polymer mit KBr in Pellet-Form gepresst. Der Nachweis der Substitution des Polyvinylalkoholrückgrats erfolgt anhand des Signals der Urethangruppe bei 1696 cm⁻¹.

Zur Bestimmung des Anteils an Aminogruppen tragenden -Seitengruppen werden die erhaltenen Polymere in d₆-DMSO gelöst und mittels ¹H-NMR (Joel Eclipse 500; GX4000D) vermessen. Zur quantitativen Auswertung wurden die Signale der Aminogruppe bei $\delta = 2,99, 2,21, 2,12, 1,53$ (DMAPA) $\delta = 6,89; 2,99; 2,42; 2,36; 0,94$ (DEAPA) herangezogen.

Die Ansätze und Ergebnisse sind in Tabelle 1 und 2 wiedergegeben.

Tabelle 1:

Eingesetztes Amin: Dimethylaminopropylamin (DMAPA)

	Ansatz	Prozentualer Anteil an Amin-substituenten
1	12,00g PVAL, 1,20g Amin-Cl, 0,07gDMPU, 200ml NMP	2,3%
2	12,00g PVAL, 2,40g Amin-Cl, 0,16g DMPU, 200ml NMP	4,4%
3	12,00g PVAL, 4,80g Amin-Cl, 0,31g DMPU, 170ml NMP	7,1%
4	12,00g PVAL, 11,99g Amin-Cl, 0,78g DMPU, 170ml NMP	10,8%
5	11,00g PVAL, 23,08g Amin-Cl, 1,51g DMPU, 170ml NMP	23,0%

Eingesetztes Amin: Diethylaminopropylamin: (DEAPA)

	Ansatz	Prozentualer Anteil an Amin-substituenten
6	10,00g PVAL, 1,00g Amin-Cl, 0,07g DMPU, 200ml NMP	2,1%
7	10,00g PVAL, 2,01g Amin-Cl, 0,06g DMPU, 170ml NMP	4,0%
8	10,00g PVAL, 4,02g Amin-Cl, 0,11g DMPU, 170ml NMP	5,9%
9	10,00g PVAL, 10,05g Amin-Cl, 0,23g DMPU, 120ml NMP	10,9%
10	10,00g PVAL, 23,12g Amin-Cl, 1,32g DMPU, 170ml NMP	22,7%

5 Zur Überprüfung der durch die NMR gewonnenen Ergebnisse werden 5 mg des erhaltenen Polymers mit einem TGA7 (Perkin Elmer) unter Stickstoffatmosphäre bei 20 °C im Vakuum thermo-gravimetrisch untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2:

Polymer (PG 300)	Molekulargewicht (aus ¹H-NMR)	Anzahl der Amingruppen tragenden Seitenketten pro Polymer	Massenverlust bestimmt mit TGA nach dem ersten Abbauschritt (250-400°C)	Massenverlust erwartet nach ¹H-NMR
1	15318,14	2,25%	4,81 %	7,59 %
2	15885,98	4,35 %	11,80 %	14,15 %
3	16754,20	7,10 %	20,04 %	21,89 %
4	17875,22	10,76 %	36,94 %	31,10 %
5	22424,22	23,04 %	60,67 %	53,08 %
6	15461,20	2,10	9,02	8,16
7	16100,74	4,00	12,81	14,93
8	16692,34	5,90	38,19	21,24
9	18406,27	10,87	40,53	35,48
10	2311,77	22,70	58,47	57,04

1.3. Graft-Polymerisation mit L-Lactid

0,500 g des modifizierten PVA-Rückgrats aus 1.2. werden mit 5,00 g L-Lactid in
5 einem Rundkolben unter Stickstoffatmosphäre umgesetzt. Zu dem
Reaktionsansatz werden 0,113 g SnOct_2 als Katalysator addiert. Zur Initiierung der
Polymerisation wird der Kolben in ein vorgewärmtes 150 °C heißes Ölbad
gesenkt, wobei die Reaktionslösung unter Verwendung eines Magnetrührers
kontinuierlich gerührt wird. Nach 3 h wird das Ölbad durch ein kaltes Wasserbad
10 ersetzt, danach wird zu der Reaktionsmischung Aceton aufgenommen.
Polymerlösung wird in 250 ml Wasser/Isopropanol (1:1) präzipitiert. Nach Filtration
des Reaktionsproduktes wird das erhaltene Polymer bei Umgebungstemperatur im
Vakuum getrocknet. Der Erfolg der Umsetzung kann mittels $^1\text{H-NMR}$ überprüft
werden.

1.4. Herstellung von Poly(laktid-co-glykolid) Gruppen tragenden Polyvinylalkoholen

Das erhaltene Amin-modifizierte Polymer wird mit einer Mischung aus D,L-Laktid
20 und Glykolid (1:1) umgesetzt. Das Verhältnis des eingesetzten Polymers zu der
Laktid/Glykolid-Mischung beträgt in den durchgeführten Ansätzen 1:1; 1:2; 1:10
und 1:20 stöchiometrische Anteile bezogen auf die freien Hydroxygruppen des
PVA-Rückgrats. Der Reaktionsansatz wird mit ca. 10 mol% Sn(II) 2-ethylhexanoat
und SnOct_2 versetzt. Nach einer Polymerisationsdauer von 3 h bei 150 °C wird der
25 Reaktionsansatz schnell auf Umgebungstemperatur abgekühlt. Die
Reaktionsmischung wird in Aceton aufgenommen und zur Reinigung mit einer
Mischung aus Isopropanol/Wasser oder Wasser präzipitiert. Das isolierte Polymer
wird bei 20 °C im Vakuum getrocknet.

30 Der Erfolg der Umsetzung wird mittels $^1\text{H-NMR}$ überprüft, das Ergebnis ist
beispielhaft für Polymer Ansatz 10 aus Beispiel 1.2 und PVA :Glykolid/Lactid
Ansatz von 1:20 wiedergegeben.

$^1\text{H-NMR}$: $\delta = 5,56-5,03, 2.04-1,54$ (PVAL-Signale)

5,21 (Lactid), 4,22, 1,46 (Lactid-Endgruppe),

1,30 (Lactiden-Endgruppe)

4,86 (Glycolid), 4,08 (Glykolid-Endgruppe)

5 Integrale: Lactid Zentral zu End 11:1

Integrale: Glycolid zu Lactid Endgruppen 1,6 : 21,8 das ergibt ein

Verhältnis von Lactid : Glycolid in Seitenketten: 56 : 44.

10 Beispiel 2: Präparation von kolloidalen Partikeln

10 mg des Kammpolymers (ca. 8% Diethylaminopropylamin-Seitenketten (DEAPA); PVA zu Laktid/Glykolid 1: 20) hergestellt gemäß Beispiel 1. werden in ca. 3 ml Aceton gelöst. In 10 ml Reinstwasser werden 100 μl Tris-EDTA Puffer (low ionic strength 100x), eine definierte Menge an Stabilisator (als polymere Stabilisatoren werden verwendet: Carboxymethylcellulose (CMC); Tylopur® C 600, Hoechst AG; als niedermolekularer Stabilisator wird Rose Bengal verwendet) und 0,5 g Glucose gegeben. Der pH-Wert der wässrigen Lösung wird mit HCl/NaOH auf 7,0 eingestellt. Die wässrige Lösung wird anschließend mit einem Nitrocellulose-Membranfilter mit einer Porengröße von 0,22 μm steril abfiltriert. Die polymerhaltige Lösung wird durch eine 20Gx1½ Kanüle einer 5 ml Spritze langsam, mit einer Geschwindigkeit von ca. 0,3 ml/min, in eine wässrige Phase, die in einem Becherglas mit einem Magnetrührer vorgelegt ist, gespritzt. Während des Einspritzens wird die Kanülenöffnung leicht an die Wand des Becherglases gedrückt. Die resultierende Suspension wird 4 h unter leicht reduziertem Druck gerührt bis das Aceton entfernt ist.

Die so hergestellten kolloidalen Lösungen können ohne Veränderung der kolloidalen Partikel zerstäubt werden.

Der Einfluss des negativ geladenen Stabilisators auf die Bildung und die Eigenschaften von kolloidalen Partikeln sind in den Tabellen 3 und 4 dargestellt.

Die Kolloidbildung wird optisch beobachtet, wobei eine opaleszente Mischung die Bildung kolloidaler Partikel anzeigt.

Tabelle 3:

Stabilisator	Menge (μg)	Partikeldurchmesser (nm)	Zeta-Potential (mV)	Beobachtung
CMC	2000	$213,6 \pm 3,0$	$-46,6 \pm 1,1$	opaleszent
	1000	$215,5 \pm 2,9$	$-28,4 \pm 0,4$	opaleszent
	500	$202,5 \pm 1,5$	$-23,0 \pm 0,5$	opaleszent
	250	$202,5 \pm 2,9$	$-16,6 \pm 0,3$	wolkig trüb
	100	$256,6 \pm 4,6$	$39,9 \pm 0,3$	wolkig/flockig
	50	$241,4 \pm 1,9$	$45,6 \pm 0,7$	wolkig/flockig
	25	$177,8 \pm 1,0$	$47,6 \pm 1,7$	opaleszent
	0	$76,2 \pm 8,8$	$58,9 \pm 1,9$	klar

5

Tabelle 4 :

Stabilisator	Menge (μg)	Menge (μmol)	Partikeldurchmesser (nm)	Zeta Potential (mV)	Beobachtung
Rose Bengal	2840	0,26	$392,8 \pm 7,9$	---	wolkig
	1360	0,17	$246,7 \pm 6,1$	$-22,2 \pm 0,4$	opaleszent
	900	0,11	---	---	flockig

- 10 Die Bestimmung der Größe der kolloidalen Partikel wird mittels Photonen-Korrelations- Spektrometrie (PCS) durchgeführt. Die Messung des Zeta-Potentials erfolgt mittels Laser-Doppler-Anemometrie mit Hilfe eines Zetasizer 4/AZ 104 (Malvern Instruments, Malvern, UK).

15

Beispiel 3: Prüfung der Vernebelungsstabilität

Es wird eine Suspension aus CMC-haltiger kolloidaler Partikel gemäß Beispiel 2
5 hergestellt.

Analog wird eine Suspension kolloidaler RG 503 Partikel (50 mg in 10 ml Aceton;
Polymer RG 503 Resomer®, Boehringer Ingelheim, Deutschland) mit 0,0025%
Alveofact® (Boehringer Ingelheim) mit der Solvent-Displacement-Methode (Jung
10 T., et al. J. Controlled Release 67, 157-169, (2000)) erzeugt.

Die Suspensionen werden mit einem kommerziellen Düsenvernebler (Pari LC
Star) unter anlegen eines Druckluft-Gasflusses durch den Vernebler von 20 l/min
zerstäubt. Das Aerosol wird mit einer gereinigten Glasplatte aufgefangen. 1 ml des
15 aufgefangenen Aerosols werden anschließend in 29 ml destilliertem Wasser
aufgenommen. Zur Charakterisierung des vernebelten Aerosols werden die
aufgenommenen Suspensionen CMC haltiger kolloidaler Partikel und als Vergleich
der kolloidalen RG 503 Partikel mit einem Laser-Diffraktometer (Sympatec GmbH,
Claustal-Zellerfeld, Deutschland) vermessen. Die Ergebnisse sind in Fig. 1
20 dargestellt.

Bei der Interpretation der Messdaten, erhalten durch die Laser-Diffraktion ist zu
beachten, dass die verwendete Messmethode sehr gut geeignet ist
Veränderungen in der Partikelgrößenverteilung zu bestimmen. Die absoluten
25 Werte für den mittleren Durchmesser kleiner Partikel (kleiner 1 µm) können
wesentlich genauer mittels Photonen-Korrelations- Spektroskopie (PCS) bestimmt
werden. Die entsprechenden Werte sind in Beispiel 2, Tabelle 3 angegeben.

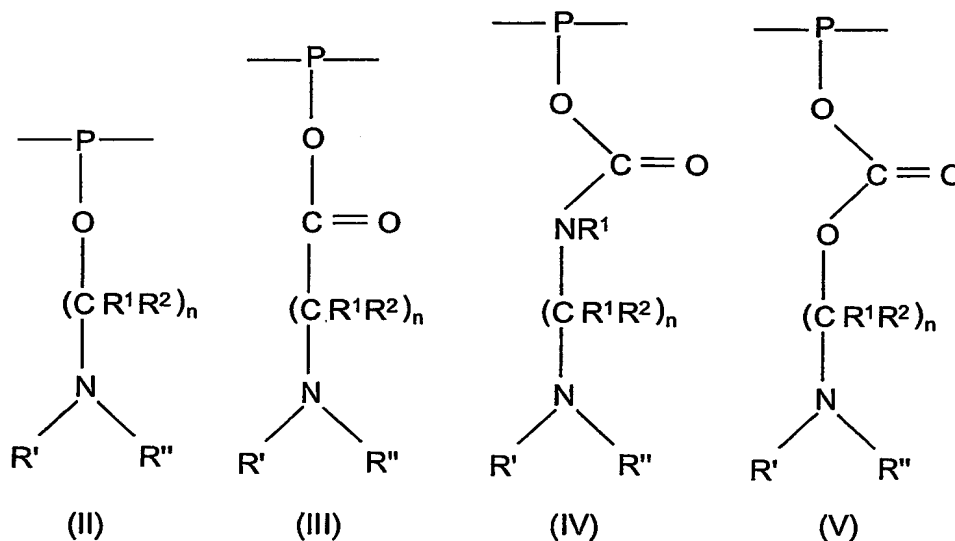
Wie in Fig. 1 gezeigt, zeichnen sich die erfindungsgemäßen Partikel durch eine
30 ungewöhnlich gute Vernebelungsstabilität aus. Die Partikelgrößenverteilung vor
(Fig. 1 a)) und nach (Fig. 1 b)) der Vernebelung bleibt nahezu erhalten. RG 503
besitzt im unvernebelten Zustand (Fig. 1 c) eine ähnliche Partikelgrößenverteilung

wie die beanspruchten Partikel. Nach der Vernebelung besitzt RG 503 allerdings eine starke Neigung zur Aggregation (Fig. 1 d), wodurch der Anteil von Partikeln mit größeren Durchmesser stark ansteigt.

Patentansprüche:

- 5 1. Bioabbaubare kolloidale Partikel umfassend
- 10 a) amphiphile Kammpolymere enthaltend ein wasserlösliches Polyol-
Rückgrat, hydrophobe Seitenketten und primäre, sekundäre, tertiäre oder
quartäre Aminogruppen tragende Seitenketten und
- 15 b) als Stabilisator mindestens eine negativ geladene organische Base, die
eine Lewis- oder Brönsted-Base sein kann, oder deren korrespondierende
Säure, die eine Lewis- oder Brönsted-Säure sein kann,
- 20 wobei
die sauren Gruppen der Stabilisatoren im Über- oder Unterschuss gegenüber
den primären, sekundären oder tertiären Aminogruppen der Kammpolymere
vorliegen, oder
die basischen Gruppen im Unter- oder Überschuss gegenüber den quartären
25 Aminogruppen der Kammpolymeren vorliegen,
so dass die kolloidalen Partikel ein positives oder negatives Zeta-Potential
aufweisen.
- 30 2. Bioabbaubare kolloidale Partikel gemäß Anspruch 1 dadurch
gekennzeichnet, dass die organische Base oder deren korrespondierende
Säure ein pharmazeutischer Wirkstoff oder eine Kombination enthaltend
mehrere pharmazeutische Wirkstoffe oder eine Kombination aus einem oder
mehreren pharmazeutischen Wirkstoffen und einem Hilfsstoff ist.
- 30 3. Bioabbaubare kolloidale Partikel gemäß Anspruch 2 dadurch
gekennzeichnet, dass der pharmazeutische Wirkstoff eine Carbonsäure, eine
Sulfonsäure oder eine Phosphorsäure ist.

4. Bioabbaubare kolloidale Partikel gemäß Anspruch 3 dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff ein Prostanoid ist.
5. Bioabbaubare kolloidale Partikel gemäß Anspruch 3 dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff Iloprost® ist.
6. Bioabbaubare kolloidale Partikel gemäß einem der vorherigen Ansprüche dadurch gekennzeichnet, dass die Aminogruppen tragenden Seitenketten Reste der Formel (II), (III), (IV) und/oder (V) sind,



15 wobei n eine ganze Zahl zwischen 1 und 24 darstellt und

P für das Polyol-Rückgrat steht und
 R', R'' unabhängig voneinander für H, (C₁-C₂₀)-Alkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl, (C₂-C₁₀)-Alkynyl, (C₆-C₂₂)-Arylalkyl steht, wobei die
 20 Reste R' und R'' auch miteinander verknüpft sein können und
 R¹, R² unabhängig voneinander für H, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl, (C₂-C₁₀)-Alkynyl, (C₅-C₁₂)-Aryl, (C₆-C₂₂)-Alkylaryl, (C₆-

C_{22})-Arylalkyl, (C_1-C_{10}) -Alkoxy, $-O(CO)Alkyl-(C_1-C_{10})$, $-(CO)O-Alkyl-(C_1-C_{10})$, $R'R''N-Alkyl-(C_1-C_{10})$ oder $-NR'R''$ steht,
worin auch benachbarte Reste R^1 oder R^2 durch
Doppel- oder Dreifachbindungen ersetzt sein können, so dass
eine ein oder mehrfach ungesättigte Kohlenstoffkette vorliegt
und

worin bis zu drei (CR^1R^2) -Gruppen durch eine Gruppe
 $-NR^1-$, $=N-$, $-O-$ oder $-(CO)O-$ ersetzt sein können, wobei
zwei Ether- oder Ester-Gruppe nicht benachbart vorliegen,
und

worin auch mindestens zwei der Reste R^1 , R^2 so
miteinander verknüpft sein können, dass eine gesättigte oder
ungesättigte alicyclische, heterocyclische, aromatische oder
heteroaromatische Seitengruppe vorliegt und

worin die Aminogruppen ganz oder teilweise als quartäre Amine der Form
 $-(NRR'R'')^+$ vorliegen können, wobei R für einen H, (C_1-C_{20}) -Alkyl, (C_2-C_{10}) -
Alkenyl, (C_2-C_{10}) -Alkinyl oder einen (C_6-C_{22}) -Arylalkyl -Rest steht.

7. Bioabbaubare kolloidale Partikel gemäß einem der vorherigen Ansprüche
dadurch gekennzeichnet, dass das Kammpolymer ein wasserlösliches
Polyol-Rückgrat ausgewählt aus der Gruppe der Polyalkohole, der
Polyvinylalkohole, der Polyvinylacetate, der Polysaccharide und der Dextrane,
besitzt.

8. Bioabbaubare kolloidale Partikel gemäß einem der vorherigen Ansprüche
dadurch gekennzeichnet, dass das Kammpolymer hydrophobe Seitenketten
ausgewählt aus der Gruppe der Polylaktide, der Polyglykolide, der
Poly(laktid-co-glykolide), der Polytartrate, der Polycaprolactone, der
Poly(glykolid-co- ϵ -caprolactone), Poly(laktid-co- ϵ -caprolactone) oder der
Poly(laktid-co-glykolid-co- ϵ -caprolactone) besitzt.

- 5 9. Bioabbaubare kolloidale Partikel gemäß einem der vorherigen Ansprüche dadurch gekennzeichnet, dass an 0,5 bis 50% der Hydroxygruppen des Polyol-Rückgrates des Kammpolymers Aminogruppen tragende Seitenketten geknüpft sind und an 1 bis 90% der Hydroxygruppen des Polyolrückgrates hydrophobe Seitenketten geknüpft sind.
- 10 10. Bioabbaubare kolloidale Partikel gemäß einem der vorherigen Ansprüche dadurch gekennzeichnet, dass die Aminogruppen des Kammpolymers zumindest teilweise quartäre Aminogruppen sind, die durch den Zusatz einer organischen Säure quartärnisiert und durch die dabei entstehende korrespondierende negative geladene organische Base stabilisiert wurden.
- 15 11. Bioabbaubare kolloidale Partikel gemäß einem der vorherigen Ansprüche dadurch gekennzeichnet, dass das Zeta-Potential zwischen -5 und -80 mV oder zwischen $+5$ und $+80$ mV liegt.
- 20 12. Bioabbaubare kolloidale Partikel gemäß einem der vorherigen Ansprüche dadurch gekennzeichnet, dass die organische Säure ein Prostonoid ist und das Zeta-Potential zwischen -10 und -50 mV oder zwischen $+10$ und $+50$ mV liegt.
- 25 13. Verwendung von bioabbaubaren kolloidalen Partikeln gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12 zur Applikation eines sauren oder basischen pharmazeutischen Wirkstoffes zur Behandlung von Erkrankungen beim Menschen oder bei Säugetieren.
- 30 14. Verwendung von bioabbaubaren kolloidalen Partikeln gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12 zur inhalativen (pulmonalen) Applikation des sauren oder basischen Wirkstoffs.

15. Verwendung von bioabbaubaren kolloidalen Partikeln gemäß einem der Ansprüche 13 oder 14, wobei der pharmazeutische Wirkstoff ein Prostanoid ist.

5 16. Verwendung von bioabbaubaren kolloidalen Partikeln gemäß einem der Ansprüche 13 bis 15 zur Behandlung der pulmonalen Hypertonie.

10 17. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 13 bis 16 dadurch gekennzeichnet, dass die bioabbaubaren kolloidalen Partikeln in einer physiologisch verträglichen wässrigen Lösungen vorliegen.

18. Verfahren zur Herstellung von bioabbaubaren kolloidalen Partikeln gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12 umfassend folgende Verfahrensschritte

15 a) lösen eines Kammpolymers, enthaltend ein wasserlösliches Polyol-Rückgrat, hydrophoben Seitenketten und primäre, sekundäre, tertiäre oder quartäre Aminogruppen tragende Seitenketten in einem mit Wasser mischbaren, flüchtigen organischen Lösemittel und

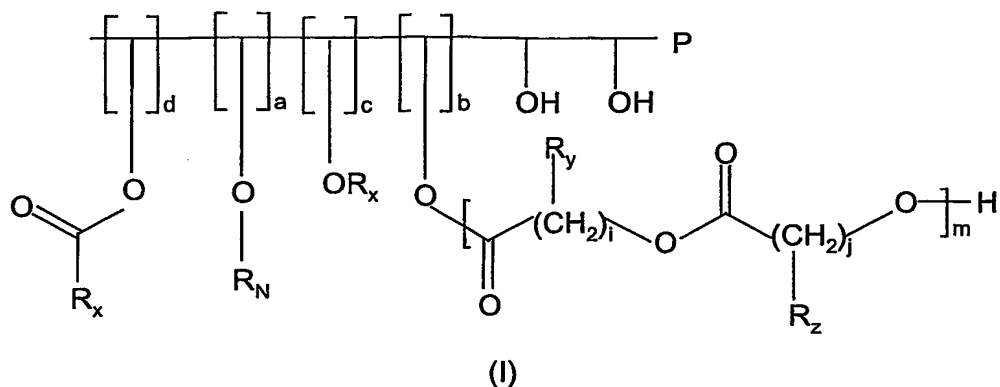
20 b) versetzen einer isotonischen wässrigen Lösung mit einem pH-Wert zwischen 6,0 und 8,0 enthaltend neben einem Zucker und einem Puffer, eine organische Säure, die eine Lewis- oder Brönsted-Säure sein kann, oder deren korrespondierende Base, die eine Lewis- oder Brönsted-Base sein kann, mit der Lösung erhalten aus a),

25 c) rühren der aus b) erhaltenen Lösung zur Herstellung kolloidaler Partikel und

d) entfernen des organischen Lösemittels.

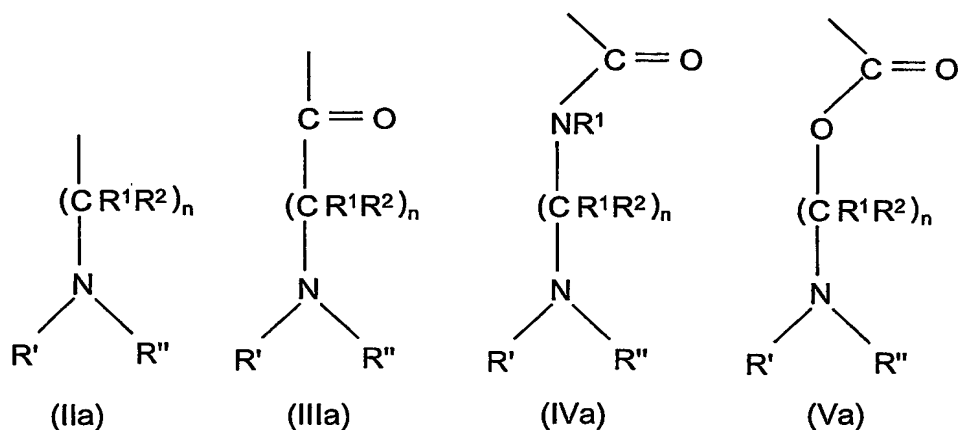
30

19. Kammpolymer der allgemeinen Formel (I),



wobei

- 5 P ein Polyol-Rückgrat darstellt,
 R_N für eine Aminogruppen tragende Seitenketten gemäß den Formeln
 (IIa), (IIIa), (IVa) und/oder (Va) steht,



10

und

- 15 R_x, R_y und R_z für jeden einzelnen dieser Reste und für jedes Monomer
 unabhängig voneinander für eine Gruppe ausgewählt aus H, (C₁-
 C₁₀)-Alkyl, (C₅-C₁₂)-Aryl, (C₆-C₂₂)-Alkylaryl und (C₆-C₂₂)-Arylalkyl
 steht und worin R_x auch eine -(CO)NR'R'' Gruppe darstellen kann
 und worin R_y und R_z auch eine Hydroxyl-, (C₁-C₁₀)-Alkoxy, Carboxy-,
 eine OCOAlkyl-(C₁-C₁₀) oder eine O(CO)OAlkyl-(C₁-C₁₀) Gruppe
 darstellen können und worin

i und j unabhängig voneinander für eine ganze Zahl zwischen 1 und 10 steht und worin

m eine ganze Zahl zwischen 1 und 100 sein kann

5 und worin

R^1, R^2, R', R'' die in Anspruch 6 genannte Bedeutung haben

und wobei

10 die Aminogruppen ganz oder teilweise als quartäre Amine der Form $-(NRR'R'')^+$ vorliegen können, wobei R für einen H, (C_1-C_{20}) -Alkyl, (C_2-C_{10}) -Alkenyl, (C_2-C_{10}) -Alkynyl oder einen (C_6-C_{22}) -Arylalkyl -Rest steht,

und wobei bezogen auf die Anzahl der Hydroxyfunktionen n_{OH} des freien Polyol-Rückgrates

- 15 a so gewählt ist, dass die Aminogruppen tragenden Seitenketten einen Anteil von 0,5 % bis 50 % besitzen
- b so gewählt ist, dass die hydrophoben Seitenketten einen Anteil von 1 % bis 90 % besitzen und
- 20 c, d unabhängig voneinander so gewählt werden können, dass die Ether- und Ester-Seitenketten einen Anteil zwischen 0 % und 98,5 % besitzen, wobei der Anteil dieser Seitengruppen zusammen unter $n_{OH} - (a+b) \%$ liegt.

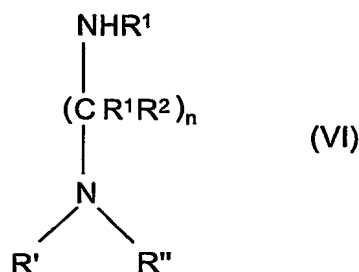
20. Kammpolymer gemäß Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, dass

- 25 a so gewählt ist, dass die Aminogruppen tragenden Seitenketten einen Anteil von 2 % bis 35 % besitzen und
- b so gewählt ist, dass die hydrophoben Seitenketten einen Anteil von 40 % bis 70 % besitzen.

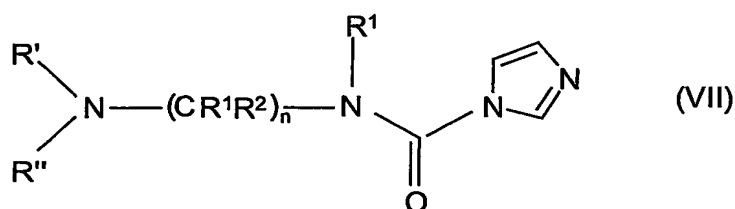
- 30 21. Kammpolymer gemäß einem der Ansprüche 19 oder 20 dadurch gekennzeichnet, dass die hydrophoben Seitenketten aus der Gruppe der Polylactid-, Polyglycolid, Poly(lactid-co-glycolid)-, Polytartrat-,

Polycaprolacton-, Poly(laktid-co-ε-caprolacton), Poly(glykolid-co-ε-caprolacton) und Poly(laktid-co-glykolid-co-ε-caprolacton) –Reste ausgewählt sind.

- 5 22. Verfahren zur Modifizierung von Kammpolymeren mit einem Polyolrückgrat mit Seitenketten der Formel (IV) nach Anspruch 6 dadurch gekennzeichnet, dass ein Diamin der Formel (VI),



- 10 wobei die Reste R', R'', R¹, R² die in Anspruch 6 genannte Bedeutung haben,
mit Carbonyldiimidazol umgesetzt wird und das erhaltene Carbonylimidazol-Amin (Formel (VII))



- 15 in Gegenwart eines Aminopyridins unter Bildung einer Urethanverknüpfung an eine freie Hydroxygruppe des Polyolrückgrats gebunden wird.

- 20 23. Verwendung von Kammpolymeren gemäß einem der Ansprüche 19 oder 20 zur Herstellung von bioabbaubaren kolloidalen Partikeln gemäß den Ansprüchen 1 bis 12.

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
3. Juni 2004 (03.06.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/046202 A3(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 9/51**,
47/48, C08G 63/06, C08F 216/06(74) Gemeinsamer Vertreter: **TRANSMIT
GESELLSCHAFT FÜR TECHNOLOGIETRANS-
FER MBH**; Kerkrader Str. 3, 35394 Gießen (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE2003/003787

(22) Internationales Anmeldedatum:
14. November 2003 (14.11.2003)(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AU, BA, BB, BR, BZ, CA, CN, CO, CR, CU, DM, DZ, EC, GD, GE, HR, ID, IL, IN, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MA, MG, MK, MN, MX, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, SC, SG, SY, TN, TT, UA, US, UZ, VC, VN, YU, ZA.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 53 623.6 15. November 2002 (15.11.2002) DE(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO Patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **TRANSMIT GESELLSCHAFT FÜR TECHNOLOGIETRANSFER MBH** [DE/DE]; Kerkrader Str. 3, 35394 Gießen (DE). **JUSTUS-LIEBIG-UNIVERSITÄT GIESSEN** [DE/DE]; Ludwigstr. 23, 35390 Giessen (DE). **PHILIPPS-UNIVERSITÄT MARBURG** [DE/DE]; Biegenstrasse 10, 35032 Marburg (DE).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **SEEGER, Werner** [DE/DE]; Schafsweg 19, 35444 Biebertal (DE). **SCHMEHL, Thomas** [DE/DE]; Liebigstrasse 23, 35390 Giessen (DE). **GESSLER, Tobias** [DE/DE]; Kirchstr. 15, 35435 Wettenberg (DE). **DAILEY, Lea, Ann** [US/DE]; Stresemannstr. 18, 35037 Marburg (DE). **WITTMAR, Matthias** [DE/DE]; Wehrdaer Weg 3, 35037 Marburg (DE).(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts: 16. Dezember 2004

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: BIO-DEGRADABLE COLLOID PARTICLES, IN PARTICULAR FOR PULMONARY APPLICATIONS

(54) Bezeichnung: BIOABBAUBARE KOLLOIDALE PARTIKEL, INSBESONDERE FÜR PULMONALE APPLIKATIONEN

(57) Abstract: The invention relates to a composition consisting of a bio-degradable, water-soluble comb polymer, based on a polyol backbone with side chains that carry amino groups and a stabiliser in the form of at least one negatively charged organic base, which can be a Lewis or Brönsted base, or a corresponding acid of said base, which can be a Lewis or Brönsted acid. There can be an excess or deficiency of the acidic groups of the stabilisers in relation to the primary, secondary or tertiary amino groups of the comb polymers or an excess or deficiency of the basic groups in relation to the quaternary amino groups of the comb polymers, in such a way that the colloid particles have a positive or negative zeta potential. Colloid particles of this type are particularly suitable for the pulmonary application of acidic or negatively charged pharmaceutical active agents.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine Zusammensetzung aus einem biologisch abbaubaren wasserlöslichen Kamm-polymer basierend auf einem Polyol-Rückgrat mit Aminogruppen tragenden Seitenketten und als Stabilisator mindestens einer negativ geladenen organischen Base, die eine Lewis- oder Brönsted-Base sein kann, oder deren korrespondierender Säure, die eine Lewis- oder Brönsted-Säure sein kann, wobei die sauren Gruppen der Stabilisatoren im Über- oder Unterschuss gegenüber den primären, sekundären oder tertiären Aminogruppen der Kammpolymere vorliegen oder die basischen Gruppen im Unter- oder Überschuss gegenüber den quartären Aminogruppen der Kammpolymeren vorliegen, so dass die kolloidalen Partikel ein positives oder negatives ZetaPotential aufweisen. Solche kolloidalen Partikel eignen sich insbesondere zur pulmonalen Applikation von sauren oder negativ geladenen Arzneimittelwirkstoffen.

WO 2004/046202 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/DE 03/03787

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K9/51 A61K47/48 C08G63/06 C08F216/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>KISSEL T ET AL.: "Protein delivery systems based on branched biodegradable polyesters"</p> <p>PROCEED. INT'L. SYMP. CONTROL. REL. BIOACT. MATER.,</p> <p>vol. 29, 2002, pages 286-287, XP008030039</p> <p>ISSN: 1022-0178</p> <p>the whole document</p> <p style="text-align: center;">-----</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	<p>1-3,</p> <p>6-11,13,</p> <p>17,23</p>

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 April 2004

Date of mailing of the international search report

2. 10. 2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Epskamp, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/DE 03/03787

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BEHRENS I ET AL.: "Self-assembling insulin-polymer complexes for peroral delivery: Interaction with Caco-2 cell monolayers, peptide transport and cytotoxicity" PROCEED. INT'L. SYMP. CONTROL. REL. BIOACT. MATER., vol. 29, 2002, pages 881-882, XP008030038 ISSN: 1022-0178 the whole document	1-3, 6-11,13, 17,23
A	----- DE 198 39 515 A (BREITENBACH ARMIN ;JUNG TOBIAS (DE); KAMM WALTER (DE); KISSEL THOM) 9 March 2000 (2000-03-09) cited in the application page 3, line 28 - line 47 page 4, line 3 - line 32 page 5, line 19 - line 20 page 6, line 41 - page 7, line 62 examples claims	1-18,23
A	----- EP 1 132 416 A (AVENTIS RES & TECH GMBH & CO) 12 September 2001 (2001-09-12) cited in the application paragraph [0010] - paragraph [0025] paragraph [0027] - paragraph [0028] examples claims	1-18,23
A	----- US 2001/047074 A1 (BREITENBACH ARMIN ET AL) 29 November 2001 (2001-11-29) paragraph [0010] - paragraph [0012] paragraphs [0044], [0048] paragraph [0051] claims 1,8 -----	1-18,23

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/DE 03/03787

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 13 to 17 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the stated effects of the composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See supplemental sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

See supplemental sheet

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Box II

The International Searching Authority has determined that this international application contains multiple (groups of) inventions, as follows:

1. Claims 1-18, 23 (in part)

Biodegradable colloidal particles comprising a) amphiphilic comb polymers containing a water-soluble polyol backbone, hydrophobic side chains and side chains bearing primary, secondary, tertiary or quaternary amino groups, and b) as stabiliser, at least one negatively charged organic base or corresponding acids thereof, the amount of acid or basic stabiliser groups being more than or less than the primary, secondary or tertiary, or quaternary amino groups of the comb polymers so that the colloidal particles have a positive or negative zeta potential.

2. Claims 19-21, 23 (in part)

Comb polymer of general formula (I).

3. Claim 22

Method for modifying comb polymers with a polyol backbone with side chains of formula (IV) according to claim 6, characterised in that a diamine of formula (VI) is reacted with carbonyldiimidazol and the resultant carbonylimidazol amine (formula VII) is bonded in the presence of an aminopyrine to a free hydroxy group of the polyol backbone, forming a urethane bond.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/DE 03/03787

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19839515	A	09-03-2000	DE 19839515 A1	09-03-2000
EP 1132416	A	12-09-2001	EP 1132416 A1	12-09-2001
US 2001047074	A1	29-11-2001	NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 03/03787

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K9/51 A61K47/48 C08G63/06 C08F216/06

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	KISSEL T ET AL.: "Protein delivery systems based on branched biodegradable polyesters" PROCEED. INT'L. SYMP. CONTROL. REL. BIOACT. MATER., Bd. 29, 2002, Seiten 286-287, XP008030039 ISSN: 1022-0178 das ganze Dokument ----- -/-	1-3, 6-11,13, 17,23

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

22. April 2004

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

2. 10. 2004

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Bevollmächtigter Bediensteter

Epskamp, S

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 03/03787

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>BEHRENS I ET AL.: "Self-assembling insulin-polymer complexes for peroral delivery: Interaction with Caco-2 cell monolayers, peptide transport and cytotoxicity"</p> <p>PROCEED. INT'L. SYMP. CONTROL. REL. BIOACT. MATER.,</p> <p>Bd. 29, 2002, Seiten 881-882, XP008030038</p> <p>ISSN: 1022-0178</p> <p>das ganze Dokument</p>	<p>1-3,</p> <p>6-11,13,</p> <p>17,23</p>
A	<p>-----</p> <p>DE 198 39 515 A (BREITENBACH ARMIN ;JUNG TOBIAS (DE); KAMM WALTER (DE); KISSEL THOM) 9. März 2000 (2000-03-09)</p> <p>in der Anmeldung erwähnt</p> <p>Seite 3, Zeile 28 - Zeile 47</p> <p>Seite 4, Zeile 3 - Zeile 32</p> <p>Seite 5, Zeile 19 - Zeile 20</p> <p>Seite 6, Zeile 41 - Seite 7, Zeile 62</p> <p>Beispiele</p> <p>Ansprüche</p>	<p>1-18,23</p>
A	<p>-----</p> <p>EP 1 132 416 A (AVENTIS RES. & TECH GMBH & CO) 12. September 2001 (2001-09-12)</p> <p>in der Anmeldung erwähnt</p> <p>Absatz [0010] - Absatz [0025]</p> <p>Absatz [0027] - Absatz [0028]</p> <p>Beispiele</p> <p>Ansprüche</p>	<p>1-18,23</p>
A	<p>-----</p> <p>US 2001/047074 A1 (BREITENBACH ARMIN ET AL) 29. November 2001 (2001-11-29)</p> <p>Absatz [0010] - Absatz [0012]</p> <p>Absätze [0044], [0048]</p> <p>Absatz [0051]</p> <p>Ansprüche 1,8</p> <p>-----</p>	<p>1-18,23</p>

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/DE 03/03787

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Obwohl die Ansprüche 13-17 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☒ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:
siehe Beiblatt

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.1

Obwohl die Ansprüche 13-17 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Zusammensetzung.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, dass diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

1. Ansprüche: 1-18, 23 (teilweise)

Bioabbaubare kolloidale Partikel umfassend a) amphiphile Kammpolymere enthaltend ein wasserlösliches Polyolrückgrat, hydrophobe Seitenketten und primäre, sekundäre, tertiäre oder quartäre Aminogruppen tragende Seitenketten und B) als Stabilisator mindestens eine negativ geladene organische Base oder deren korrespondierende Säure, wobei die sauren bzw. basischen Gruppen der Stabilisatoren im Über- oder Unterschuss gegenüber den primären, sekundären oder tertiären bzw. quartären Aminogruppen der Kammpolymeren vorliegen, so dass die kolloidalen Partikel ein positives oder negatives Zeta-Potential aufweisen.

2. Ansprüche: 19-21, 23 (teilweise)

Kammpolymer der allgemeinen Formel (I).

3. Anspruch: 22

Verfahren zur Modifizierung von Kammpolymeren mit einem Polyolrückgrat mit Seitenketten der Formel (IV) nach Anspruch 6 dadurch gekennzeichnet, dass ein Diamin der Formel (VI) mit Carbonyldiimidazol umgesetzt wird und das erhaltene Carbonylimidazolamin (Formel VII) in Gegenwart eines Aminopyrins unter Bildung einer Urethanverknüpfung an eine freie Hydroxygruppe des Polyolrückgrats gebunden ist.

INTERNATIONAL RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 03/03787

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 19839515	A	09-03-2000	DE 19839515 A1	09-03-2000
EP 1132416	A	12-09-2001	EP 1132416 A1	12-09-2001
US 2001047074	A1	29-11-2001	KEINE	

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☒ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.